

61705

10/511,932

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. Februar 2004 (26.02.2004)

PCT

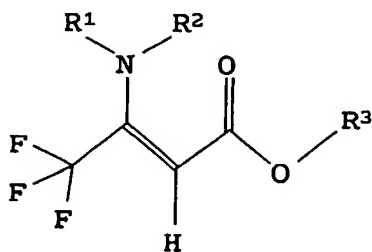
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/016579 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 227/08, 229/30
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009006
- (22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 2003 (13.08.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 37 285.3 14. August 2002 (14.08.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): DEGUSSA AG [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, 83308 Trostberg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GÜTHNER, Thomas [DE/DE]; Graf-Rapoto-Strasse 2, 83308 Trostberg (DE). KRAMMER, Doris [DE/DE]; Mühlweg 6, 83376 Truchtlaching (DE).
- (74) Anwälte: DEY, Michael usw.; Weickmann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

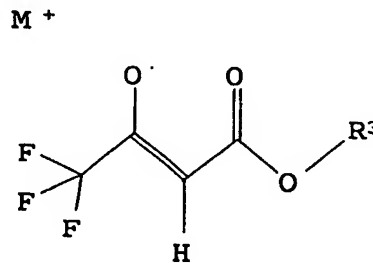
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 3-AMINO-4,4,4-TRIFLUOROCROTONIC ACID ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3-AMINO-4,4,4-TRIFLUORCROTONSÄUREESTERN



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonic acid esters of formula (I) or their E/Z isomers or tautomeric forms, whereby R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, independent of one another, represent hydrogen, an optionally substituted linear C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl radical or an optionally substituted benzyl radical, and R<sup>3</sup> represents methyl or ethyl. The inventive method is characterized in that: a) an alkyl trifluoroacetate is reacted with an alkyl acetate of formula CH<sub>3</sub>-CO-OR<sup>3</sup> and with an alkali metal alcoholate to form an enolate of a trifluoroacetoacetic acid ester of formula (II), whereby M represents sodium or potassium, and R<sup>3</sup> has the aforementioned meaning, and afterwards; b) the alkali enolate of the trifluoroacetoacetic acid ester from step a) can, without further purification, directly react with an amine of formula NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> in the presence of an acid to form 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonic acid esters. This two-step method enables the production of 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonic acid esters in high yields without resulting in the formation of significant byproducts.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorocroton-säureestern der Formel (I) bzw. deren E/Z-Isomere oder tautomeren Formen beschrieben, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten linearen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Benzylrest und R<sup>3</sup> Methyl oder Ethyl bedeuten, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man a) einen Trifluoressigsäurealkylester mit einem Essigsäurealkylester der Formel CH<sub>3</sub>-CO-OR<sup>3</sup> und einem Alkalimetallalkoholat zu einem Enolat eines Trifluoracetessigsäureesters der Formel (II) umsetzt, wobei M Natrium oder Kalium bedeutet und R<sup>3</sup>

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/016579 A1



CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

die oben genannte Bedeutung besitzt, und anschliessend b) das Alkali-Enolat des Trifluoracetessigesters aus Stufe a) ohne weitere Rufreinigung direkt mit einem Amin der Formel  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  in Gegenwart einer Säure zum 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester reagieren lässt. Mit Hilfe dieses zweistufigen Verfahrens lassen sich die 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester in hohen Ausbeuten ohne signifikante Nebenprodukte herstellen.

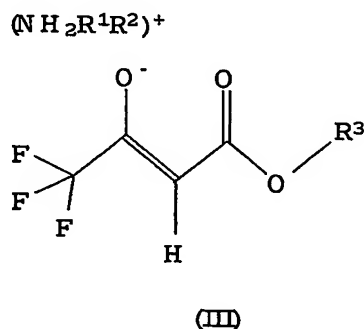
## Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern

### Beschreibung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern bzw. deren E/Z-Isomeren oder tautomeren Formen.

Diese 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester sind wichtige Zwischenprodukte  
10 für die Herstellung biologisch wirksamer Substanzen, insbesondere von  
Pflanzenschutzmitteln (vgl. US 6,207,830 bzw. JP 2002-003480).

Die Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern ist prinzipiell bekannt. Beispielsweise kann man 4,4,4-Trifluoracetessigsäureester mit  
 15 Aminen unter wasserentziehenden Bedingungen, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure, umsetzen. Hierbei kann ein Salz der Formel (III) als Zwischenprodukt auftreten.



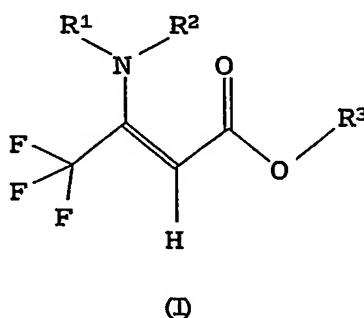
20 Derartige Umsetzungen sind z. B. in WO 99/24 390, EP-A 808 826, JP-OS 06321877, JP-OS 05140060 oder A.N. Fomin et. al., Zh. Org. Khim. 22, 1603 (1986) beschrieben.

25 All diesen bekannten Verfahrensvarianten liegt zugrunde, dass ein isolierter Trifluoracetessigsäureester, beispielsweise der Methyl- oder Ethylester eingesetzt wird. Obwohl handelsüblich, haben derartige

- 2 -

Trifluoracetessigsäureester hohe Herstellkosten und einen hohen Marktpreis aufgrund ihrer sehr aufwendigen Reinigung, die u. a. die Abtrennung bzw. Umsetzung von Hydraten, Halbacetalen und Acetalen umfasst (vgl. US 4,647,689 und EP-A 206 953 sowie hierin zitierte Literatur). Dieser Umstand  
5 führt zu hohen Herstellkosten für die entsprechenden 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester sowie die daraus hergestellten Endprodukte, so dass die Wirtschaftlichkeit dieser Wirkstoffe in Frage gestellt ist.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein  
10 wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern der allgemeinen Formel (I)

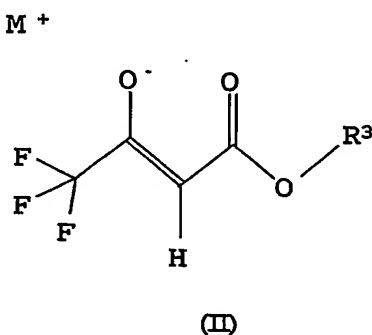


mit  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> = H, gegebenenfalls substituierter linearer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder  
15 Benzylrest  
und  
R<sup>3</sup> = Methyl oder Ethyl, zu entwickeln,  
welches die genannten Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist,  
sondern mit dem sich ausgehend von preiswerten Rohstoffen und mit  
20 geringem apparativen Aufwand die entsprechenden 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester in hohen Ausbeuten kostengünstig herstellen lassen.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass man

- 3 -

- a) einen Trifluoressigsäurealkylester mit einem Essigsäurealkylester der Formel  $\text{CH}_3\text{-CO-OR}^3$  und einem Alkalimetallalkoholat zu einem Enolat eines Trifluoracetessigsäureesters der Formel (II) umsetzt



5 wobei

M = Na oder K bedeutet

und

$\text{R}^3$  die oben genannte Bedeutung besitzt,

und anschließend

10

- b) das Alkali-Enolat des Trifluoracetessigesters aus Stufe a) ohne weitere Aufreinigung direkt mit einem Amin der Formel  $\text{NHR}^1\text{R}^2$ , wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzten, in Gegenwart einer Säure zum 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester reagieren lässt.

15

Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, dass mit Hilfe der erfindungsgemäßen zweistufigen Umsetzung die 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester der Formel (I) in hohen Ausbeuten ohne signifikante Nebenprodukte hergestellt werden können. Besonders überraschend ist die

20 Tatsache, dass diese Umsetzungen ohne Einbußen auch als "Eintopfvariante" durchgeführt werden kann.

Beim Verfahren entsprechend der vorliegenden Erfindung wird in der ersten Stufe a) ein Trifluoressigsäurealkylester mit einem Essigsäurealkylester in

25 Gegenwart eines Alkalimetallalkoholats in einer an sich bekannten Weise (vgl. J.Burdon et. al., Tetrahedron 20,2163 (1964)) umgesetzt.

- 4 -

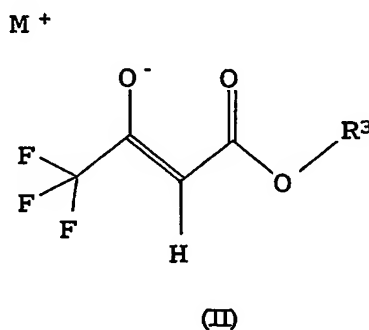
Hierbei wird ein Molverhältnis von Trifluoressigsäurealkylester zu Essigsäurealkylester von 1 : 1 bis 1 : 5 bevorzugt, wobei überschüssiger Essigsäurealkylester als Lösemittel dienen kann. Bevorzugt werden als

5 Trifluoressigsäurealkylester und Essigsäurealkylester die Methylester oder Ethylester eingesetzt.

Die Reaktionsstufe a) erfolgt unter Zugabe von 0,9 bis 3 mol, vorzugsweise 1,0 bis 1,5 mol eines Alkalimetallalkoholats pro mol

10 Trifluoressigsäurealkylester. Das Alkalimetallalkoholat kann in fester Form oder als alkoholische Lösung eingesetzt werden kann. Bevorzugt sind Natriummethylat, Natriumethylat, Kaliummethylat und Kaliumethylat, wobei ein Alkoholat des den Estern entsprechenden Alkohols bevorzugt wird. Die Umsetzung kann bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C erfolgen. Es wird in

15 Reaktionsstufe a) eine Suspension oder Lösung eines Alkali-Enolats des Trifluoracetessigsäureesters gemäß Formel (II) erhalten,



wobei

M = Na oder K bedeutet

20 und

R<sup>3</sup> oben genannte Bedeutung besitzt.

Es ist als erfindungswesentlich anzusehen, dass im Anschluss an die Reaktionsstufe a) nicht – wie bei den bekannten Verfahren – der

25 Trifluoracetessigsäureester (bzw. dessen Hydrat, Halbacetale oder Acetale) freigesetzt, isoliert und gereinigt wird, sondern dass das rohe Alkali-Enolat

- 5 -

des Trifluoracetessigsäureesters direkt für die nachfolgende Reaktionsstufe b) verwendet wird. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden die Reaktionsstufen a) und b) nacheinander in demselben Reaktionsbehälter durchgeführt.

5

In dieser zweiten Reaktionsstufe b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird somit – gegebenenfalls nach Entfernung überschüssigen Essigsäureesters und/oder Alkohols – das erhaltene Alkali-Enolat des Trifluoracetessigsäureesters mit einem Amin der Formel  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  bzw. einem Salz desselben, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, umgesetzt.

10

In den Aminen der Formel  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  haben  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander folgende Bedeutung: Wasserstoff, ein linearer  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylrest oder ein Benzylrest. Der Alkylrest bzw. der Benzylrest kann substituiert sein, wobei Substituentengruppen vorzugsweise lineare oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinygruppen sind, welche gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome (O, S oder N) einschließen und jeweils höchstens 10 Kohlenstoff- oder Heteroatome aufweisen. Bevorzugte Amine sind Ammoniak, Methylamin, Ethylamin, Benzylamin, Dimethylamin und Diethylamin.

15

20

Es ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung möglich, das Amin als freie Base in wasserfreier Form oder in wässriger Lösung einzusetzen.

25

Anstatt der freien Aminbase kann auch ein Salz derselben mit einer anorganischen oder organischen Säure verwendet werden. Bevorzugte Salze sind die Hydrochloride, Sulfate, Nitrate, Formiate und Acetate des entsprechenden Amins.

30

Die Umsetzung des rohen Alkali-Enolats des Trifluoracetessigsäureesters mit dem Amin der Formel  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  wird bevorzugt in Gegenwart eines Überschusses einer Säure, d. h. bei einem  $\text{pH} < 7$  durchgeführt. Bevorzugte

Säuren sind übliche organische oder anorganische Säuren, z. B. Salzsäure, wasserfreier Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Salpetersäure, Ameisensäure oder Essigsäure.

- 5 Die Verwendung von Essigsäure und/oder Salzsäure ist als bevorzugt anzusehen.

Wird ein Salz einer Aminbase eingesetzt, wird bevorzugt die entsprechende Säure im Überschuss eingesetzt.

10

Pro Mol ursprünglich eingesetzten Trifluoressigsäurealkylesters werden typischerweise 1,0 bis 10,0, bevorzugt 1,1 bis 4,0 mol Amin der Formel  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  (bzw. ein Salz desselben) eingesetzt. Die molare Menge der einzusetzenden Säure richtet sich nach der ursprünglich eingesetzten Menge  
15 des Alkalimetallalkoholats und der eingesetzten Aminmenge und beträgt typischerweise 1,0 bis 10,0 bevorzugt 1,1 bis 4,0 mol pro mol eingesetzten Trifluoressigsäurealkylester. Hierbei ist die ggf. in dem eingesetzten Aminsatz enthaltene Säuremenge zu berücksichtigen. Vorzugsweise wird eine molare Säuremenge eingesetzt, die größer ist als die Zahl, die sich aus  
20 den eingesetzten Molen Alkalimetallalkoholats plus den Molen eingesetzten Amins minus der Mole ursprünglich eingesetzten Trifluoressigsäurealkylesters berechnet.

Die Umsetzung des rohen Alkali-Enolats des Trifluoracetessigsäureesters  
25 mit dem Amin in Gegenwart der Säure erfolgt typischerweise bei Temperaturen von 20 bis 200 °C, insbesondere bei 50 bis 160 °C. Bevorzugt wird die Reaktion unter laufender Abtrennung des entstehenden Reaktionswassers durchgeführt. Diese kann z. B. durch Abdestillieren des Reaktionswassers bei der Reaktionstemperatur, ggf. unter vermindertem  
30 Druck erfolgen. Einer besonderen Ausführungsform entsprechend wird die Abtrennung des Reaktionswassers durch ein inertes Schleppmittel erleichtert. Bevorzugte Schleppmittel sind Kohlenwasserstoffe im



- 7 -

Siedebereich zwischen 50 und 150 °C, beispielsweise Hexan, Octan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol und Xylol.

Das erhaltene Reaktionsgemisch wird gegebenenfalls nach einer Extraktion  
5 von Nebenprodukten (Alkalimetallsalzen, Aminsäuren und Säuren) durch  
Filtration und/oder Waschen mit Wasser befreit und anschließend einer, ggf.  
mehrstufigen, fraktionierten Destillation unter Atmosphärendruck oder  
reduziertem Druck unterworfen.

10 Der gewünschte 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester wird hierbei als  
Destillat in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren  
erläutern.

15

### Beispiele

20

#### Beispiel 1

In einem mit Stickstoff inertisierten Reaktionskolben wurden 142,1 g  
(1,0 mol) Trifluoressigsäureethylester und 176,2 g (2,0 mol)  
25 Essigsäureethylester vorgelegt. Unter starker Kühlung wurden innerhalb  
30 Minuten bei 18 bis 20 °C 68,1 g (1,0 mol) festes Natriumethylat  
zugegeben. Dann wurde 30 Minuten bei 30 °C und weitere 4 Stunden bei  
76 °C gerührt.

30 Überschüssiger Essigsäureethylester und entstandenes Ethanol wurden bei  
ca. 600 mbar abdestilliert. Das erhaltene braune, breiartige rohe

- 8 -

Natriumenolat des Trifluoracetessigsäureethylesters wurde in 500 ml Cyclohexan suspendiert.

5 Zu dieser Mischung wurden 78,0 g (1,3 mol) wasserfreie Essigsäure gegeben. Innerhalb von 1 Stunde wurden 100,9 g (1,3 mol) 40 %ige wässrige Methylaminlösung zudosiert, wobei die Temperatur von ca. 30 auf 50 °C anstieg.

10 Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt, vom abgeschiedenen Destillat wurde das Wasser abgetrennt, das Cyclohexan wieder in die Reaktionsmischung zurückgegeben. Nach 5 Stunden schied sich kein weiteres Wasser mehr ab, die Reaktion wurde abgebrochen.

15 Bei 20 °C wurden zu der Suspension 800 ml Wasser zugegeben, wobei sich ein flüssiges Zweiphasensystem bildete. Die Wasserphase wurde abgetrennt, die organische Phase nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet.

20 Das Cyclohexan wurde abdestilliert und das Produkt dann bei 350 mbar/ca. 98 °C fraktioniert. Es wurden 143 g 3-Methylamino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester erhalten. Die Ausbeute betrug 73 %, die gaschromatographische Reinheit war > 99 %.

25 EI-Massenspektrum:  $M^+$  = 197 amu, Fragmente 168, 152, 150, 138, 125, 110, 82 amu.  $^1\text{H-NMR}$ : 8,2 ppm (NH), 4,95 ppm 1H (CH), 4,11 ppm Quartett 2H (Ethyl), 2,92 ppm Dublett\*Quartett 3H (NCH<sub>3</sub>), 1,3 ppm Triplet 3H (Ethyl).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 168 ppm (COOEt), 148 ppm Quartett (C-NHMe), 120 ppm Quartett (CF<sub>3</sub>), 82 ppm Quartett (CH), 59 ppm (Ethyl), 30 ppm Quartett (CH<sub>3</sub>N), 13 ppm (Ethyl).

30

Beispiel 2

142,1 g (1,0 mol) Trifluoressigsäureethylester und 176,2 g (2,0 mol)  
Essigsäureethylester wurden analog Beispiel 1 mit 68,1 g (1,0 mol) festem  
5 Natriumethylat umgesetzt.

Nach Zugabe von 500 ml Cyclohexan wurden 138 g (2,3 mol) wasserfreie  
Essigsäure und 100,9 g (1,3 mol) 40 %ige wässrige Methylaminlösung  
zugegeben.

10

Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt, vom abgeschiedenen Destillat  
wurde das Wasser abgetrennt und das Cyclohexan wieder in die  
Reaktionsmischung zurückgegeben. Nach 4 Stunden schied sich kein  
weiteres Wasser mehr ab, die Reaktion wurde abgebrochen.

15

Bei 20 °C wurde die erhaltene Suspension filtriert, 2 mal mit je 100 ml  
Cyclohexan gewaschen und das Cyclohexan abdestilliert. Das erhaltene  
Rohprodukt wurde bei 430 mbar und ca. 120 °C über eine Füllkörperkolonne  
fraktioniert. Erhalten wurden 140,4 g reiner 3-Methylamino-4,4,4-  
20 trifluorcrotonsäureethylester mit einem Gehalt von 98,8 %. Die Ausbeute  
betrug 71 %.

Beispiel 3

25

71,05 g (0,50 mol) Trifluoressigsäureethylester und 88,1 g (1,0 mol)  
Essigsäureethylester wurden analog Beispiel 1 mit 34,05 g (0,5 mol) festem  
Natriumethylat umgesetzt und zu einem Brei des Natriumenolats  
eingedampft.

30

Nach Zugabe von 250 ml Cyclohexan wurden 77,1 g (1,0 mol)  
Ammoniumacetat und 39,0 g (0,65 mol) wasserfreie Essigsäure zugegeben.

Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt, vom abgeschiedenen Destillat wurde das Wasser abgetrennt und das Cyclohexan wieder in die Reaktionsmischung zurückgegeben. Nach 5 Stunden wurde die Reaktion  
5 abgebrochen.

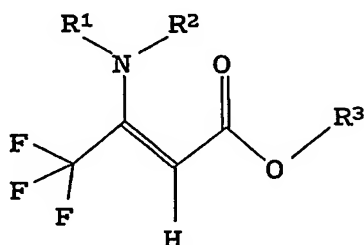
Es wurden 300 ml Wasser zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Aus der organischen Phase wurde das Cyclohexan abdestilliert und das Produkt im Vakuum fraktioniert. Es wurden 57,0 g 3-Amino-4,4,4-  
10 trifluorcrotonsäureethylester mit einem Gehalt von 97,4 % erhalten. Die Ausbeute betrug 62 %.

El-Massenspektrum:  $M^+ = 183$  amu.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,6 ppm (NH), 4,86 ppm 1H (CH), 4,08 ppm Quartett 2H (Ethyl), 1,18 ppm Triplett 3H (Ethyl).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  
15 168 ppm (COOEt), 147 ppm Quartett (C-NH<sub>2</sub>), 120 ppm breites Quartett (CF<sub>3</sub>), 82 ppm Quartett (CH), 59 ppm (Ethyl), 14 ppm (Ethyl).

- 11 -

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern  
 5 der Formel (I) bzw. deren E/Z-Isomeren oder tautomeren Formen



(I)

wobei

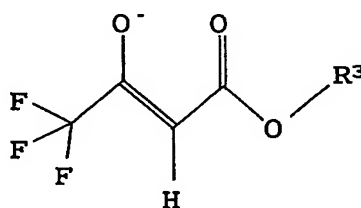
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls  
 substituierten linearen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen  
 10 gegebenenfalls substituierten Benzylrest

und

R<sup>3</sup> Methyl oder Ethyl

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, das man

- 15 a) einen Trifluoressigsäurealkylester mit einem Essigsäurealkylester  
 der Formel CH<sub>3</sub>-CO-OR<sup>3</sup> und einem Alkalimetallalkoholat zu  
 einem Enolat eines Trifluoracetessigsäureesters der Formel (II)  
 umsetzt

M<sup>+</sup>

(II)

wobei

- 12 -

M = Na oder K bedeutet

und

R<sup>3</sup> die oben genannte Bedeutung besitzt,

und anschließend

5

b) das Alkali-Enolat des Trifluoracetessigesters aus Stufe a) ohne weitere Aufreinigung direkt mit einem Amin der Formel  $\text{NHR}^1\text{R}^2$ , wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, in Gegenwart einer Säure zum 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester reagieren lässt.

10

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Trifluoressigsäurealkylester und Essigsäurealkylester die entsprechenden Methyl- oder Ethylester einsetzt.

15

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe a) das Molverhältnis von Trifluoressigsäurealkylester zu Essigsäurealkylester auf 1 : 1 bis 1 : 5 einstellt.

20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass pro mol Trifluoressigsäurealkylester 0,9 bis 3,0 mol des Alkalimetallalkoholats verwendet werden.

25 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Alkalimetallalkoholat Natriummethylat, Natriumethylat, Kaliummethylat oder Kaliumethylat eingesetzt werden.

30 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Stufe a) bei Temperaturen von 0 bis 100 °C durchgeführt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass nach Abschluss der Stufe a) überschüssiger Essigsäurealkylester und/oder Alkohol entfernt werden.
- 5 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  in Stufe b) als freie Base in wasserfreier Form eingesetzt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,  
10 dass das Amin  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  in Stufe b) in wässriger Lösung eingesetzt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  in Stufe b) in Form eines Salzes, ausgewählt aus der Gruppe Hydrochlorid, Sulfat, Nitrat, Formiat oder Acetat, verwendet  
15 wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10 dadurch gekennzeichnet, dass als Amin  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  Ammoniak, Methylamin, Ethylamin, Benzylamin, Dimethylamin oder Diethylamin bzw. ein Salz dieser Amine eingesetzt  
20 wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass pro mol Trifluoressigsäurealkylester 1,0 bis 10,0, insbesondere 1,1 bis 4,0, mol Amin eingesetzt werden.  
25
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure in Stufe b) in einer Menge von 1,0 bis 10,0 mol pro mol Trifluoressigsäurealkylester eingesetzt wird.
- 30 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Säure Essigsäure und/oder Salzsäure verwendet werden.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsstufe b) bei Temperaturen von 20 bis 200 °C, insbesondere bei 50 bis 160 °C, durchgeführt wird.
- 5 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass während der Umsetzung von Stufe b) das Reaktionswasser laufend entfernt wird.
- 10 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung der Stufe b) in Gegenwart eines organischen Kohlenwasserstoffs als Schleppmittel durchgeführt wird.
- 15 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass als Schleppmittel ein Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe Hexan, Octan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol oder der Xylole, eingesetzt wird.
- 20 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktionsmischung durch Extraktion und nachfolgende Destillation aufarbeitet.
- 25 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Stufen a) und b) nacheinander in demselben Reaktionsbehälter durchgeführt werden.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09006

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C227/08 C07C229/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 808 826 A (ROHM & HAAS) 26 November 1997 (1997-11-26) cited in the application Beispiele 1-9	1
A	WO 99 24390 A (JANSSENS FRANCINE ; SOLVAY FLUOR & DERIVATE (DE); BRAUN MAX (DE); R) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application Beispiele	1
A	US 4 647 689 A (MICINSKI EDWARD) 3 March 1987 (1987-03-03) cited in the application Spalte 1, Zeilen 9-40; Beispiele	1
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 December 2003

Date of mailing of the international search report

16/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/09006

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 206 953 A (RHONE POULENC SPEC CHIM) 30 December 1986 (1986-12-30) cited in the application Seite 1, zweiter Absatz; Beispiele -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/EP 03/09006

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0808826	A	26-11-1997	US 5777154 A	07-07-1998
			AU 728589 B2	11-01-2001
			AU 2010097 A	27-11-1997
			BR 9703299 A	15-09-1998
			CA 2204964 A1	22-11-1997
			CN 1172103 A	04-02-1998
			DE 69706757 D1	25-10-2001
			DE 69706757 T2	04-07-2002
			EP 0808826 A1	26-11-1997
			ES 2163101 T3	16-01-2002
			HU 9700923 A2	02-03-1998
			IL 120845 A	06-12-2000
			JP 10101627 A	21-04-1998
			SG 60063 A1	22-02-1999
			US 5910602 A	08-06-1999
			ZA 9704317 A	24-11-1997
WO 9924390	A	20-05-1999	AT 221517 T	15-08-2002
			WO 9924390 A1	20-05-1999
			DE 19849918 A1	20-05-1999
			DE 59805038 D1	05-09-2002
			EP 1028938 A1	23-08-2000
			JP 2001522825 T	20-11-2001
			US 6423866 B1	23-07-2002
US 4647689	A	03-03-1987	AU 591536 B2	07-12-1989
			AU 6606086 A	09-06-1988
			EP 0270724 A1	15-06-1988
			JP 1816873 C	18-01-1994
			JP 5029344 B	30-04-1993
			JP 63156753 A	29-06-1988
EP 0206953	A	30-12-1986	FR 2583415 A1	19-12-1986
			AT 37023 T	15-09-1988
			CA 1247639 A1	27-12-1988
			DE 3660673 D1	13-10-1988
			EP 0206953 A1	30-12-1986
			JP 1801205 C	12-11-1993
			JP 5011102 B	12-02-1993
			JP 61289062 A	19-12-1986
			US 4883904 A	28-11-1989

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07C227/08 C07C229/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 808 826 A (ROHM & HAAS) 26. November 1997 (1997-11-26) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1-9	1
A	WO 99 24390 A (JANSSENS FRANCINE ; SOLVAY FLUOR & DERIVATE (DE); BRAUN MAX (DE); R) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1
A	US 4 647 689 A (MICINSKI EDWARD) 3. März 1987 (1987-03-03) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeilen 9-40; Beispiele	1
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

5. Dezember 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fitz, W

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 206 953 A (RHONE POULENC SPEC CHIM) 30. Dezember 1986 (1986-12-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, zweiter Absatz; Beispiele -----	1

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Patentzeichen

PCT/EP 03/09006

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0808826	A	26-11-1997	US 5777154 A 07-07-1998
		AU 728589 B2 11-01-2001	
		AU 2010097 A 27-11-1997	
		BR 9703299 A 15-09-1998	
		CA 2204964 A1 22-11-1997	
		CN 1172103 A 04-02-1998	
		DE 69706757 D1 25-10-2001	
		DE 69706757 T2 04-07-2002	
		EP 0808826 A1 26-11-1997	
		ES 2163101 T3 16-01-2002	
		HU 9700923 A2 02-03-1998	
		IL 120845 A 06-12-2000	
		JP 10101627 A 21-04-1998	
		SG 60063 A1 22-02-1999	
		US 5910602 A 08-06-1999	
		ZA 9704317 A 24-11-1997	
WO 9924390	A	20-05-1999	AT 221517 T 15-08-2002
		WO 9924390 A1 20-05-1999	
		DE 19849918 A1 20-05-1999	
		DE 59805038 D1 05-09-2002	
		EP 1028938 A1 23-08-2000	
		JP 2001522825 T 20-11-2001	
		US 6423866 B1 23-07-2002	
US 4647689	A	03-03-1987	AU 591536 B2 07-12-1989
		AU 6606086 A 09-06-1988	
		EP 0270724 A1 15-06-1988	
		JP 1816873 C 18-01-1994	
		JP 5029344 B 30-04-1993	
		JP 63156753 A 29-06-1988	
EP 0206953	A	30-12-1986	FR 2583415 A1 19-12-1986
		AT 37023 T 15-09-1988	
		CA 1247639 A1 27-12-1988	
		DE 3660673 D1 13-10-1988	
		EP 0206953 A1 30-12-1986	
		JP 1801205 C 12-11-1993	
		JP 5011102 B 12-02-1993	
		JP 61289062 A 19-12-1986	
		US 4883904 A 28-11-1989	